



(19)

(11) Publication number: **05194224 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **04273690**(51) Intl. Cl.: **A61K 31/44 A61K 47/04 A61K 47/16**(22) Application date: **17.09.92**

(30) Priority:	(71) Applicant: <b>YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD</b>
(43) Date of application publication: <b>03.08.93</b>	(72) Inventor: <b>OISHI NAOHIRO SHIBATA TOSHIYUKI IKEDA KUNIKI</b>
(84) Designated contracting states:	(74) Representative:

**(54) STABILIZED  
ANTIULCER AGENT-  
CONTAINING  
PREPARATION**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To stabilize a specific benzimidazole compound by adding aluminum glycinate and a buffering agent as stabilizers to the benzimidazole compound, the benzimidazole compound having an excellent gastric acid secretion-inhibiting activity and an excellent antiulcer activity, being low toxic and being unstable against acids.

**CONSTITUTION:** A 2-[(2-pyridyl) methylsulfinyl] benzimidazole compound having an excellent antiulcer activity and unstable against acids is compounded with aluminum glycinate and a buffering agent (preferably disodium hydrogenphosphate) as stabilizers for the stabilization of the compound. The aluminum glycinate and the buffering

**BEST AVAILABLE COPY**

agent are desirably compounded in amounts of 0.1-20 pts.wt. and 0.01-20 wt., respectively, per pt.wt. of the benzimidazole compound. The preparation is a little in the change of the appearance even when stored for a long period, does substantially not cause the lowering of the content of the ingredient and exhibits excellent stability. The preparation is especially effective for treating gastrointestinal ulcer, etc.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

①

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194224

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 31/44	ACL	7252-4C		
47/04	Z	7433-4C		
47/18	J	7433-4C		
// (A 61 K 31/44				
31:195)		8413-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全7頁)

(21)出願番号	特願平4-273690	(71)出願人	000006725
(62)分割の表示	特願平3-318337の分割		吉富製薬株式会社
(22)出願日	平成3年(1991)11月5日		大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
		(72)発明者	大石 直寛
			福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
			富製薬株式会社中央研究所内
		(72)発明者	柴田 紀行
			福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
			富製薬株式会社中央研究所内
		(72)発明者	池田 国樹
			福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
			富製薬株式会社中央研究所内
		(74)代理人	弁理士 高宮城 勝

(54)【発明の名称】 安定化された抗潰瘍剤含有製剤

(57)【要約】

【構成】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤を配合させることを特徴とする安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

【効果】 酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物にアルミニウム・グリシネートと緩衝剤を併用して配合した場合、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化され、着色が生じないことが見出された。その結果、これら安定化剤を用いることによって、安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアルミニウム・グリシネートと緩衝剤を配合させることを特徴とする安定化された抗潰瘍剤含有製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 $H^+$ - $K^+$  ATPase阻害作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物(以下、単にベンズイミダゾール系化合物と称することもある)は胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤として有用である。その作用は強力かつ持続的であるため、シメチジン等のヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目されている。特に、特開昭54-141783号公報、特開昭61-50978号公報、特開平1-6270号公報等に記載されたベンズイミダゾール系化合物の胃酸分泌抑制作用は強力であり、臨床上的有用性が確認されている。しかしながら、これらベンズイミダゾール系化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、また酸性から中性域の水溶液中では、速やかに分解し、著しく着色する。また、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの製剤では製剤処方中の他成分に影響されて不安定になり、経日的な含量低下、着色変化が生じる。さらに、これらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、腸溶性基剤(セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセートサクシネート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体など)との配合性も悪く含量低下、着色を生じる。このようにベンズイミダゾール系化合物の経口用製剤を製造するには、他成分の配合および腸溶剤のコーティングが必要であるにもかかわらず、前記のように安定性に悪影響をおよぼすため、製剤化が困難であった。したがって、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化させる必要がある。これまでに、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物の安定な製剤を得るために、アルカリ反応化合物を配合する方法(特開昭62-258320号公報)、マグネシウムまたはカルシウムの塩基性無機塩を配合する方法(特開昭62-277322号公報)、酸化マグネシウムおよびマンニトールを配合する方法(特開平2-22225号公報)等、安定化剤、安定化方法について多くの研究がなされているが、さらに有用な安定化製剤の開発が望まれている。

【0002】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような事情に鑑み、ベンズイミダゾール系化合物含有組成物の安定化を目的として、種々の塩基性物質を用いて鋭意検討を行ったところ、アルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤を併用することによって、上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてアルミニウム・グリシネートと緩衝剤を配合させることを特徴とする安定化された抗潰瘍剤含有製剤に関する。本発明において、抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物は、具体的には前記各公開公報等に記載された化合物であって、たとえばオメプラゾール(5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール)、ランソプラゾール(2-[(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチル]スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール)または2-[(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩等が挙げられる。

【0003】本発明において用いられる緩衝剤としては酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムが挙げられるが、これらのうちリン酸水素二ナトリウムが好ましい。本発明におけるそれぞれの配合量はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、アルミニウム・グリシネート0.1~20重量部、緩衝剤0.01~20重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。本発明の安定化剤は、製薬上汎用されている添加剤、たとえば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム(商品名:エクスプロタブ、木村産業)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、アルファ化デンプン等の崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ツィーン80(商品名)等の界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤などと共に添加してもよい。

【0004】本発明による組成物はベンズイミダゾール系化合物、アルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤、さらに必要により上記の添加剤、水を結合剤により均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえば予めベンズイミダゾール系化合物にアルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンズイミダゾール系化合物と添

3  
加剤を混和したものに安定化剤を添加してもよく、最終的にベンズイミダゾール系化合物に安定化剤が均一に接触する方法であればよい。得られた混合物を湿式造粒法により小粒とし、次いで打錠して錠剤用の基錠が得られる。あるいは押出し造粒機を用いて造粒し、次いでマルメライザー（富士パウダル社製）により顆粒剤用の核顆粒とすることができる。

【0005】このようにして得られた基錠、核顆粒に腸溶性コーティングを被覆することによって腸溶製剤とすることができるが、腸溶性コーティングによる悪影響をなくすために、基錠、核顆粒上に1〜2層のアンダーコーティング層を被覆する。アンダーコーティング用剤としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、アンダーコーティング層には前記したアルミニウム・グリシネート、水酸化アルミニウムならびに必要な応じて前記の緩衝剤を添加することもできる。また、腸溶性コーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体（商品名：オイドラギット）等が用いられる。以上のようにして、経

4  
口投与に適した剤形である腸溶性の錠剤、顆粒剤を得ることができ、また顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。このようにして得られた製剤は、長期間保存しても外観の変化が少なく、含量の低下もほとんどない優れた安定性を示す。本発明の製剤は優れた胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用を有し、また毒性が低いので、ヒトを含む哺乳動物の消化器潰瘍等の治療に用いることができる。

【0006】

10 【実施例】以下に、実験例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実験例1

オメプラゾール100mg、アルミニウム・グリシネートおよび緩衝剤であるリン酸水素二ナトリウム（ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ）を20mlの水に分散させ、25℃に保存し、白色懸濁液の経日的外観変化を観た。また、アルミニウム系制酸剤、緩衝剤の一方を含まない対照液についても25℃における経日的外観変化を観察した。

【0007】

【表1】

表 1

		添加物質 (mg)	25℃、外観変化 1日 3日 7日		
本 発 明		アルミニウム・グリシネート 100	白	白	白
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 30			
		アルミニウム・グリシネート 100	白	白	白
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 100			
対 照	制 酸 剤	なし —	淡紫	紫	黒紫
		アルミニウム・グリシネート 200	微紫	褐	褐
		水酸化アルミニウム 200	紫	紫	紫
		炭酸マグネシウム 200	白	微褐	淡褐
	緩 衝 剤	合成ヒドロタルサイト 200	白	微灰	淡褐
		$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 200	淡褐	淡褐	淡褐
		酒石酸ナトリウム 200	淡紫	紫	紫
		酢酸ナトリウム 200	微褐	淡紫	淡紫
		炭酸水素ナトリウム 200	白	微褐	淡紫
		ポリリン酸ナトリウム 200	微褐	微褐	淡褐
		リン酸水素二カリウム 200	淡褐	淡褐	淡褐
		ピロリン酸ナトリウム 200	微褐	微褐	淡褐

【0008】この結果、アルミニウム・グリシネートまたは緩衝剤の単独に比べ、両者を用いるとオメブラゾールの着色がなくなり、併用によりオメブラゾールが安定化されることが明らかになった。

【0009】実施例1

下記組成物を綜合機に取り、約20分間混合した後、適\*

オメブラゾール	5.0mg
アルミニウム・グリシネート	5.0mg
ピロリン酸ナトリウム	2.0mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニット	54.5mg
合 計	75.0mg

【0010】実施例2

下記組成物を実施例1に準じて顆粒を得た。なお、リン

オメブラゾール	5.0mg
アルミニウム・グリシネート	5.0mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	1.5mg
結晶セルロース	4.0mg

\*量の精製水を加えて練合し、押し出し造粒機（スクリーン径1.0mm）で造粒した後、マルメライザー（富士パウダル社）で球状の顆粒を得る。この顆粒を流動乾燥機中で給気温度50℃で30分間乾燥し、篩を用いて14〜24メッシュの顆粒を得た。

酸水素二ナトリウム（ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ）は精製水に溶解して配合した。

7	8
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニット	55.0mg
合 計	75.0mg

## 【0011】実施例3

実施例2で得た顆粒に下記組成のコーティングを施し、  
腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流\*

\*動噴霧乾燥機（大川原社）中で給気温度75℃、排気温度55℃で行い、腸溶コーティングは給気温度65℃、  
排気温度50℃でコーティングを行った。

実施例2の顆粒	75.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
アルミニウム・グリシネート	1.4mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0.1mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)
計	5.5mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
酸化チタン	2.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)
計	6.5mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7mg
セタノール	0.5mg
タルク	1.8mg
メチレンクロライド	(33.0mg)
エタノール	(86.0mg)
精製水	(33.0mg)
計	13.0mg

得られたオメブラゾールの腸溶顆粒は溶出性に優れ、加温または加湿条件下に保存しても安定であった。

## 【0012】実施例4

下記組成のうちオメブラゾール、アルミニウム・グリシネート、マンニット、アルファ化デンプン、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを※

30※均一に混合し、それにピロリン酸ナトリウムを溶解した適量の精製水を加えて、総合を行った後、流動乾燥機中で50℃、30分間乾燥した。乾燥した造粒末を24メッシュの篩で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり135mgの錠剤（基錠）を製造した。

オメブラゾール	20.0mg
アルミニウム・グリシネート	20.0mg
ピロリン酸ナトリウム	1.0mg
マンニット	71.7mg
アルファ化デンプン	20.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
合 計	135.0mg

## 【0013】実施例5

実施例4で得られた錠剤（基錠）に下記組成物のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング1、2はハイコーター（フロイント産業）を用い、給気

温度70℃、排気温度40℃、パン回転数13rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

実施例4の錠剤	135.0mg
アンダーコーティング1	

9	10
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.5mg
アルミニウム・グリシネート	0.35mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0.05mg
精製水	(23.0mg)
計	1.9mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
精製水	(56.0mg)
計	4.1mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3.1mg
セタノール	0.2mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)
計	3.5mg
合 計	144.5mg

## 【0014】実施例6

下記処方核顆粒を実施例1に準じて製造した。なお、安定化剤として使用したピロリン酸ナトリウムは精製水に溶解して配合した。腸溶皮膜と核顆粒中のオメプラゾールとの間の配合変化を防止する目的でアンダーコーティング1中にアルミニウム・グリシネートと $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ を配合した。

流動噴霧乾燥機（大川原社）を用いて行った。アンダーコーティング1、2は給気温度75℃、排気温度55℃で行い、腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

核顆粒	
オメプラゾール	5.0mg
アルミニウム・グリシネート	10.0mg
ピロリン酸ナトリウム	2.0mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニット	44.5mg
計	70.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.2mg
アルミニウム・グリシネート	1.2mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0.1mg
タルク	0.5mg
精製水	(60.0mg)
計	5.0mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
酸化チタン	1.0mg
タルク	0.5mg
精製水	(65.0mg)
計	5.0mg
腸溶コーティング	
オイドラギット L-30D-55 (固形分)	15.0mg
ポリエチレングリコール6000	1.3mg
ツイーン80	0.7mg



11

タルク  
精製水計  
合計

12

3.0mg  
(50.0mg)  
20.0mg  
100.0mg

## 【0015】参考例1

オメプラゾール  
マンニット  
アルファ化デンプン  
ラウリル硫酸ナトリウム  
ヒドロキシプロピルセルロース  
ステアリン酸マグネシウム

合計

20.0mg  
93.2mg  
20.0mg  
0.3mg  
1.0mg  
0.5mg  
135.0mg

得られた錠剤（基錠）に実施例5で行ったアンダーコーティング2および腸溶コーティングを施して、腸溶錠を得た。

実施例4に準じて下記処方で錠剤（基錠）を製造した。

## \*【0016】参考例2

実施例4に準じて下記処方で錠剤（基錠）を製造した。

オメプラゾール  
アルミニウム・グリシネート  
マンニット  
アルファ化デンプン  
ラウリル硫酸ナトリウム  
ヒドロキシプロピルセルロース  
ステアリン酸マグネシウム

合計

20.0mg  
20.0mg  
73.2mg  
21.0mg  
0.3mg  
1.0mg  
0.5mg  
135.0mg

得られた錠剤（差錠）に実施例5で行ったフィルムコーティングを施して、腸溶錠を得た。

※溶錠をガラスビンに入れ、60℃条件下で密栓を施し、また40℃、75%RH条件下では開放して、それぞれ2週間放置した。その外観変化の結果を表2に示す。

## 【0017】実験例2

実施例4で得た基錠、実施例5で得た腸溶錠、参考例1で得た差錠および腸溶錠、参考例2で得た差錠および腸溶錠

【0018】

【表2】

2

	調製時	60℃密栓	40℃、75%RH開放
実施例4（基錠）	白	白	白
実施例5（腸溶錠）	白	白	白
参考例1（基錠） （腸溶錠）	微褐色 白色	淡褐色 微褐色	淡褐色 淡褐色
参考例2（基錠） （腸溶錠）	淡褐色 微褐色	淡褐色 淡褐色	淡褐色 淡褐色

【0019】表2に示す結果で明らかな如く、アルミニウム・グリシネートと緩衝剤を配合することにより外観変化は著しく改善された。

【0020】

【発明の効果】アルミニウム・グリシネートまたは緩衝剤をそれぞれ単独で用いて、ベンズイミダゾール系化合

物に配合した場合、実験結果から明らかな通り安定化効果は全く得られなかったが、これらを併用することによって、ベンズイミダゾール系化合物が著しく安定化されることが見出され、これらの併用により安定化された抗潰瘍剤含有製剤が得られた。

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	Identifying symbols	Internal filing number	FI	Technical designations
A 61 K 31/44	ACL		7252-4C	
47/04		Z	7433-4C	
47/16		J	7433-4C	
/(A 61 K 31/44 31:195)			8413-4C	
Request for examination: Not filed				Number of claims: 1 (7 pages total)
(21) Application number	HEI4-273690	(71) Applicant	000006725 Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. Osaka-fu, Osaka-shi, Chuo-ku, Hirano-machi 2-chome, 6-9	
(62) Indication of division	Division of Application HEI3-318337	(72) Inventor	Oishi, Naohiro c/o Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. Central Laboratory Fukuoka-ken, Chikujo-gun, Yoshitomi-machi, Oaza Koiwai 955	
(22) Filing date	5 November 1991	(72) Inventor	Shibata, Toshiyuki c/o Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. Central Laboratory Fukuoka-ken, Chikujo-gun, Yoshitomi-machi, Oaza Koiwai 955	
		(72) Inventor	Ikeda, Kuniki c/o Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. Central Laboratory Fukuoka-ken, Chikujo-gun, Yoshitomi-machi, Oaza Koiwai 955	
		(74) Agent	Patent Attorney Takamiyashiro, Suguru	

(54) [Title of invention] Stabilized antiulcer agent-containing preparation

(57) [Abstract]

[Constitution] A stabilized antiulcer agent-containing preparation distinguished in that a 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound, which has an antiulcer effect and is unstable in acid, is compounded with aluminum glycinate and a buffering agent as stabilizers.

[Benefit] It was discovered that when benzimidazole compounds unstable in acid are compounded and with a combination of aluminum glycinate and buffering agent, the benzimidazole compound is markedly stabilized, and coloration does not take place. Thus, the use of these stabilizers allows a stabilized antiulcer agent-containing preparation to be obtained.

## [Claims]

[Claim 1] A stabilized antiulcer agent-containing preparation distinguished in that a 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound, which has an antiulcer effect and is unstable in acid, is compounded with aluminum glycinate and a buffering agent as stabilizers.

## [Detailed description of the invention]

[0001]

[Field of industrial application] The present invention relates to stabilized antiulcer agent-containing preparations.

[Prior art and problems to be solved by the invention] 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compounds having an  $H^+-K^+$  ATPase inhibitory effect (hereinafter also referred to simply as benzimidazole compounds) are useful as peptic ulcer treatment agents that strongly suppress gastric acid secretion. Because their action is strong and sustained, they have received attention as next-generation peptic ulcer treatment agents to replace histamine  $H_2$  receptor antagonists such as cimetidine. In particular, the gastric acid secretion suppressant effect of the benzimidazole compounds described in Unexamined Patent Publications SHO54-141783, SHO61-50978, HEI1-6270, etc., is strong, and their clinical utility has been confirmed. However, these benzimidazole compounds have poor stability, being unstable against temperature, humidity and light when in a solid state, and rapidly disintegrating and coloring when in an acidic to neutral aqueous solution. Furthermore, in pharmaceutical preparations such as tablets, pellets, granules, capsules and powders, they are affected by other ingredients in the formula, becoming unstable and undergoing chronological loss in content and discoloration. Moreover, among these preparations, when tablets or granules are provided with a coating, the compounding properties with enteric substrates (cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose acetate succinate, methacrylic acid/acrylic acid copolymer, etc.) is poor, and loss in content and coloration occur. In this way, while production of oral preparations of benzimidazole compounds requires compounding with other ingredients and an enteric coating, because this has an adverse effect on stability as described above, creating such preparations was difficult. Thus, to make these compounds into preparations for oral administration, it is necessary to suitably stabilize them. Many stabilizers and stabilization methods have already been studied for obtaining a stable benzimidazole compound preparation having an antiulcer effect, such as the method of compounding with alkaline reactive compounds (Unexamined Patent Publication SHO62-258320), the method of compounding with magnesium or calcium basic inorganic salts (Unexamined Patent Publication SHO62-277322), the method of compounding with magnesium oxide and mannitol (Unexamined Patent Publication HEI2-22225), etc., but the development of

more useful stabilized preparations has been desired.

[0002]

[Means of solving the problems] The inventors, in view of this situation, as a result of concerted studies using various basic substances for the purpose of stabilizing benzimidazole compound-containing compositions, discovered that the aforementioned problem can be solved through the combined use of aluminum glycinate and buffering agent, thereby completing the present invention. That is, the present invention relates to a stabilized antiulcer agent-containing preparation distinguished in that a 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound, which has an antiulcer effect and is unstable in acid, is compounded with aluminum glycinate and a buffering agent as stabilizers. In the present invention, the 2-[(2-pyridyl)methylsulfinyl]benzimidazole compound which has an antiulcer effect and is unstable in acid is specifically a compound as described in the aforementioned patent publications and the like, including for instance omeprazole (5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole), lansoprazole (2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole) or 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl-2-pyridyl]methylsulfinyl]-1H-benzimidazole sodium salt, etc.

[0003] The buffering agents used in the present invention include sodium tartrate, sodium acetate, sodium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium polyphosphate, dipotassium hydrogen phosphate, sodium pyrophosphate, disodium hydrogen phosphate, trisodium phosphate and tripotassium phosphate; of these, disodium hydrogen phosphate is preferable. The compounding quantities in the present invention are desirably in the range of 0.1 to 20 parts by weight aluminum glycinate and 0.01 to 20 parts by weight buffering agent per 1 part by weight benzimidazole compound, but are not limited thereto. The inventive stabilizers may be added together with commonly used pharmaceutical additives, for instance excipients such as lactose, mannitol, corn starch and crystalline cellulose, binding agents such as hydroxypropyl cellulose, disintegrants such as low-substituted hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl starch sodium (trade name: Explotab, Kimura Sangyo), carboxymethyl cellulose calcium and -starch, surfactants such as sodium lauryl sulfate and Tween 80 (trade name), lubricants such as magnesium stearate and talc, etc.

[0004] The inventive composition is obtained by mixing a benzimidazole compound, aluminum glycinate and a buffering agent, as well as the aforementioned additives and water as required, uniformly in a kneader. For the mixing method, the benzimidazole compound may be mixed with aluminum glycinate and buffering agent first and then mixed with additives, or one may mix the benzimidazole compound with additives and then add stabilizers thereto: any method may be

used so long as ultimately the stabilizers are in uniform contact with the benzimidazole compound. The obtained mixture is made into small granules by a wet granulation method, and are then tableted to obtain a base tablet for a tablet preparation. Alternately, one can make granules using an extrusion granulator and then prepare core granules for a granule preparation using a Marumerizer (made by Fuji Paudal).

[0005] The base tablets or core granules obtained in this manner can be covered with an enteric coating to make enteric preparations, but to avoid adverse effects from the enteric coating, the base tablet or core granules are covered with 1 to 2 layers of undercoating. Undercoating agents include hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone, etc.; the aforementioned aluminum glycinate, aluminum hydroxide, and if required, the aforementioned buffering agents may also be added to the undercoating layers. Moreover, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose acetate succinate, methacrylic acid/acrylic acid copolymer (trade name: Eudragit) and the like may be used for the enteric undercoating. In the above manner, it is possible to obtain enteric tablets or granules, which are suitable preparations for oral administration; moreover, the granules can be filled into capsules to make a capsule preparation. Preparations obtained in this manner exhibit excellent stability, undergoing little change in appearance and almost no loss in content even when stored for long periods. The inventive preparations have excellent gastric acid secretion suppressant effect and antiulcer effect, as well as having low toxicity, and thus can be used for treatment of peptic ulcers, etc., in mammals, including humans.

[0006]

[Embodiment examples] Below, the invention is explained in greater detail by presenting experiment examples and embodiment examples; the present invention is however not limited thereto.

#### Experiment example 1

100 mg omeprazole, aluminum glycinate and the buffering agent disodium hydrogen phosphate ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) were dispersed in 20 ml water and stored at 25°C to examine chronological change in appearance of the white suspension. Furthermore, chronological change in appearance at 25°C of control liquids not containing either the aluminum antacid or the buffering agent was observed.

[0007]

[Table 1]

Table 1

		Added substance	(mg)	Change in appearance at 25°C		
				1 day	3 days	7 days
Present invention		Aluminum glycinate	100	White	White	White
		Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 12H <sub>2</sub> O	30			
		Aluminum glycinate	100	White	White	White
		Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 12H <sub>2</sub> O	100			
Control		None	—	Light purple	Purple	Blackish purple
	Antacid	Aluminum glycinate	200	Faint purple	Brown	Brown
		Aluminum hydroxide	200	Purple	Purple	Purple
		Magnesium carbonate	200	White	Faint brown	Light brown
		Synthetic hydrotalcite	200	White	Faint gray	Light brown
	Buffering agent	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 12H <sub>2</sub> O	200	Light brown	Light brown	Light brown
		Sodium tartrate	200	Light purple	Purple	Purple
		Sodium acetate	200	Faint brown	Light purple	Light purple
		Sodium hydrogen carbonate	200	White	Faint brown	Light purple
		Sodium polyphosphate	200	Faint brown	Faint brown	Light brown
		Dipotassium hydrogen phosphate	200	Light brown	Light brown	Light brown
		Sodium pyrophosphate	200	Faint brown	Faint brown	Light brown

[0008] The results were that coloration of omeprazole tended not to occur when aluminum glycinate and buffering agent were used in combination as compared to using either alone, showing that omeprazole was stabilized through the combined use.

[0009] Embodiment example 1

The following composition was placed in a kneader and mixed for approximately 20 minutes, after which a suitable quantity of water was added thereto and the mixture was kneaded and granulated in an extrusion granulator (screen diameter 1.0 mm), after which spherical granules were obtained with a Marumerizer (Fuji Paudal). These granules were dried for 30 minutes at a supply air temperature of 50°C in a fluidized dryer, and granules of 14 to 24 mesh were obtained using a sieve.

Omeprazole	5.0 mg
Aluminum glycinate	5.0 mg
Sodium pyrophosphate	2.0 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	4.0 mg
Hydroxypropyl cellulose	0.5 mg

Mannitol	54.5 mg
Total	75.0 mg

## [0010] Embodiment example 2

Granules were obtained from the following composition in a manner analogous to embodiment example 1. The disodium hydrogen phosphate ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ ) was compounded after dissolving in purified water.

Omeprazole	5.0 mg
Aluminum glycinate	5.0 mg
$\text{Na}_2\text{HOP}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	1.5 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	4.0 mg
Hydroxypropyl cellulose	0.5 mg
Mannitol	55.0 mg
Total	75.0 mg

## [0011] Embodiment example 3

The granules obtained in embodiment example 2 were provided with coatings of the following composition to obtain enteric granules. Undercoatings 1 and 2 were applied in a fluidized spray dryer (Ogawara) at a supply air temperature of 75°C, exhaust temperature 55°C, and the enteric coating was applied at a supply air temperature of 65°C, exhaust temperature 50°C.

Granules from embodiment example 2	75.0 mg
------------------------------------	---------

## Undercoating 1

Hydroxypropyl methyl cellulose	3.5 mg
Aluminum glycinate	1.4 mg
$\text{Na}_2\text{HOP}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0.1 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)
Total	5.5 mg

## Undercoating 2

Hydroxypropyl methyl cellulose	3.5 mg
Titanium oxide	2.5 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(64.5 mg)
Total	6.5 mg

## Enteric coating

Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate	10.7 mg
Cetanol	0.5 mg
Talc	1.8 mg
Methylene chloride	(33.0 mg)
Ethanol	(86.0 mg)
Purified water	(33.0 mg)
Total	13.0 mg

The obtained omeprazole enteric granules had excellent elution properties and were stable even when stored under heated and humidified conditions.

## [0012] Embodiment example 4

Of the components indicated below, lansoprazole, aluminum glycinate, mannitol, starch, sodium lauryl sulfate and hydroxypropyl cellulose were mixed uniformly, sodium pyrophosphate dissolved in a suitable quantity of purified water was added thereto, kneading was carried out, and then the mixture was dried in a fluidizer dryer for 30 minutes at 50°C. The dried granulate was sorted with a 24 mesh sieve, magnesium stearate was added to it and mixed, and then tablets (base tablets) were produced at 135 mg per tablet using a rotary tablet machine.

Omeprazole	20.0 mg
Aluminum glycinate	20.0 mg
Sodium pyrophosphate	1.0 mg
Mannitol	71.7 mg
-starch	20.0 mg
Sodium lauryl sulfate	0.3 mg
Hydroxypropyl cellulose	1.0 mg
Magnesium stearate	1.0 mg
Total	135.0 mg

## [0013] Embodiment example 5

The tablets (base tablets) obtained in embodiment example 4 were provided with coatings of the following composition to obtain enteric tablets. For undercoatings 1 and 2, coating was carried out using a Hi-Coater (Freund Industrial) at a supply air temperature of 70°C, exhaust temperature 40°C, pan speed 13 rpm. For the enteric coating, coating was carried out at a supply air temperature of 55°C, exhaust air temperature 37°C.

Tablets from embodiment example 4	135.0 mg
-----------------------------------	----------

## Undercoating 1



Hydroxypropyl methyl cellulose	1.5 mg
Aluminum glycinate	0.35 mg
Na <sub>2</sub> HOP <sub>4</sub> 12H <sub>2</sub> O	0.05 mg
Purified water	(23.0 mg)
Total	1.9 mg
Undercoating 2	
Hydroxypropyl methyl cellulose	3.1 mg
Titanium oxide	1.0 mg
Purified water	(56.0 mg)
Total	4.1 mg
Enteric coating	
Hydroxypropyl methyl cellulose phthalate	3.1 mg
Cetanol	0.2 mg
Talc	0.2 mg
Ethanol	(35.0 mg)
Purified water	(10.0 mg)
Total	3.5 mg
Grand total	144.5 mg

## [0014] Embodiment example 6

Core granules of the following formula were produced in accordance with embodiment example 1. The sodium pyrophosphate used as stabilizer was compounded after diluting in purified water. Aluminum glycinate and Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 12H<sub>2</sub>O were compounded into undercoating 1 in order to prevent compounding change between the enteric film and the omeprazole in the core granules. The film coatings were applied using a fluidized spray dryer (Ogawara). Undercoatings 1 and 2 were applied at a supply air temperature of 75°C, exhaust temperature 55°C, and the enteric coating was applied at a supply air temperature of 55°C, exhaust temperature 40°C.

## Core granules

Omeprazole	5.0 mg
Aluminum glycinate	10.0 mg
Sodium pyrophosphate	2.0 mg
Crystalline cellulose	4.0 mg
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	4.0 mg
Hydroxypropyl cellulose	0.5 mg
Mannitol	44.5 mg

Total	70.0 mg
Undercoating 1	
Hydroxypropyl methyl cellulose	3.2 mg
Aluminum glycinate	1.2 mg
Na <sub>2</sub> HOP <sub>4</sub> 12H <sub>2</sub> O	0.1 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(60.0 mg)
Total	5.0 mg
Undercoating 2	
Hydroxypropyl methyl cellulose	3.5 mg
Titanium oxide	1.0 mg
Talc	0.5 mg
Purified water	(65.0 mg)
Total	5.0 mg
Enteric coating	
Eudragit L-30D-55 (solid content)	15.0 mg
Polyethylene glycol 6000	1.3 mg
Tween 80	0.7 mg
Talc	3.0 mg
Purified water	(50.0 mg)
Total	20.0 mg
Grand total	100.0 mg

## [0015] Reference example 1

Tablets (base tablets) were prepared using the following formula in accordance with embodiment example 4.

Omeprazole	20.0 mg
Mannitol	93.2 mg
-starch	20.0 mg
Sodium lauryl sulfate	0.3 mg
Hydroxypropyl cellulose	1.0 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Total	135.0 mg

The obtained tablets (base tablets) were provided with the undercoating 2 and enteric coating from embodiment example 5 to obtain enteric tablets.

## [0016] Reference example 2

Tablets (base tablets) were prepared using the following formula in accordance with embodiment example 4.

Omeprazole	20.0 mg
Aluminum glycinate	20.0 mg
Mannitol	73.2 mg
-starch	21.0 mg
Sodium lauryl sulfate	0.3 mg
Hydroxypropyl cellulose	1.0 mg
Magnesium stearate	0.5 mg
Total	135.0 mg

The obtained tablets (base tablets) were provided with the film coating of embodiment example 5 to obtain enteric tablets.

## [0017] Experiment example 2

The base tablets obtained in embodiment example 4, the enteric tablets obtained in embodiment example 5, the base tablets and enteric tablets obtained in reference example 1 and the base tablets and enteric tablets obtained in reference example 2 were placed into glass bottles, sealed under conditions of 60°C or left open under conditions of 40°C, 75% RH, and in each case left for two weeks. The results of change in appearance are indicated in Table 2.

[0018]

[Table 2]

Table 2

	At time of preparation	60°C sealed	40°C, 75% RH open
Embodiment example 4 (tablets)	White	White	White
Embodiment example 5 (enteric tablets)	White	White	White
Reference example 1 (base tablets)	Faint brown	Light brown	Light brown
(enteric tablets)	White	Faint brown	Light brown
Reference example 2 (base tablets)	Light brown	Light brown	Light brown
(enteric tablets)	Faint brown	Light brown	Light brown

[0019] As is clear from the results shown in Table 2, by compounding aluminum glycinate and buffering agent, change in appearance was markedly improved.

[0020]

[Benefits of the invention] When aluminum glycinate or buffering agent were each used alone

and compounded with a benzimidazole compound, as is clear from the experimental results, no stabilization effect was obtained, while when they were used together, it was found that the benzimidazole compounds were markedly stabilized. Thus, the combined use of aluminum glycinate and buffering agent allows a stabilized antiulcer agent-containing preparation to be obtained.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**